Aus der I. Med. Universitätsklinik der Charité in Berlin
(stellvertr. Direktor: Prof. V. Schilling)

Klinische Erfahrungen mit dem neuen Digitalis-Glykosid Lanadigin (Pandigal).

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

vorgelegt von

Lutz Rosenkranz

aus Hagen i. Westfalen

Tag der Promotion: 23. 2. 1935.

Druck von Gebr. Hoffmann, Bln.-Charlottenburg, Schillerstr. 44

209

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. Magnus

Referent: Prof. Dr. V. Schilling

Korreferent: Prof. Dr. Goldscheider.

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Die aus der Volksmedizin übernommene Digitalis-Purpurea als wirksamste Droge in der Herztherapie ist seit William Withering eine der gesichertsten therapeutischen Besitztümer unseres Arzneischatzes überhaupt geworden. Da die Gattung Digitalis eine große Anzahl von Arten umfaßt, ist es naheliegend, daß man versucht hat, auch aus anderen Arten als der der Digitalis Purpurea herzwirksame Substanzen herzustellen. Dieses Bestreben ist besonders auch aus dem Grunde verständlich, weil man in der Dig.-Purp. zwar einen sehr wirksamen, aber auch gleichzeitig einen relativ toxischen Körper vor sich hat. Es war die Hoffnung daraus berechtigt, einen anderen digitalisartig wirkenden Körper zu finden, der die Vorteile der Dig.-Purp. besitzt, ohne ihre Nachteile aufzuweisen. Gegenstand eines eingehenden Studiums ist in der heutigen Zeit die Digitalis lanata Ehrhardt, die besonders in Osteuropa wächst, in neuerer Zeit in Oesterreich kultiviert wird und deren Blätter im Handel käuflich sind.

Es liegen ältere Tierversuche vor, die den Beweis erbracht haben, daß die Digitalis lanata der Dig.-Purp. an Wirksamkeit überlegen ist.

In ein neues Versuchsstadium sind die Forschungen über die Dig.-lan. eingetreten, seit es Mannich, Mohs und Mauss gelang, die wirksamen Glykoside der Dig.-lan. chemisch genauer zu definieren. Sie fanden, daß in den käuflichen Blättern 4 Glykoside enthalten sind, die sie Glykosid 1—4 nannten. Von ihnen wurde das Glykosid 1 „Lanadigin" bezeichnet. Dieser Körper, dessen genauere physikalisch-chemische Charakteristika in der Arbeit der drei Autoren nachzulesen ist, wurde mir persönlich von Herrn Prof. Mannich zur Prüfung an geeignetem klinischen Krankenmaterial gegeben. Um eine absolute Reinheit zu erzielen, wurde das Präparat noch 2mal umkristallisiert. Die Lösungen wurden sodann in der Charité-Apotheke hergestellt.

Es handelt sich bei dieser Arbeit nicht um die erstmalige klinische Prüfung des Lanadigins, sondern es liegen schon eine

Reihe klinischer Arbeiten vor; auch wird das Lanadigin schon als Handelspräparat unter dem Namen „Pandigal" in Form von Lösungen, Tabletten etc. geführt.

Der klinischen Prüfung dieses Präparates ist eine eingehende pharmakologische Untersuchung an Froschherzen vorausgegangen.

Merz konnte zeigen, daß das Lanadigin im Mittel 450 000 Froschdosen pro Gramm hat (dos. letal. minm. 0,0045 mg pro g Frosch). Am isolierten Froschherzen trat bei einer Konzentration von 1:150 000 nach $4^1/_2$ Minuten ein systolischer Ventrikel-Stillstand ein, während der Vorhof seine normale Aktion beibehielt. Schon wenige Minuten nach dem Auswaschen mit Thyrode-Lösung trat wieder Ventrikel-Aktion ein, deren Frequenz zwar zu Anfang etwas vermindert war, dann aber nach ca. 13 Min. regelmäßig in der Weise wie vor dem Versuch weiterschlug. Selbst mehrfach (3mal) fortgesetzte Vergiftungen an dem gleichen Präparat ließen sich durch Auswaschen wieder beheben. Merz folgert daher: „daß Lanata Glykosid I ist also spielend auswaschbar und unterscheidet sich dadurch wesentlich von allen bekannten Purpurea Glykosiden." Wird die Konzentration der Glykosid-Lösung gesteigert, z .B. bis 25 000, so ändert sich die Auswaschbarkeit nicht wesentlich mit der Konzentration, sondern behält ungefähr den alten Wert bei. Auch die Zeit vom Augenblick der Vergiftung bis zum systolischen Ventrikelstillstand ist nicht direkt von der Konzentration abhängig. Die konzentrierten Lösungen wirken nicht wesentlich schneller als die dünneren. Auch die übrigen Phänomene der Dig. Purp.-Wirkung, die sich in einer Veränderung der Reizbildung und Reizleitung äußern, sind nach Merz nicht wesentlich verschieden von denen des Lanadigins. Merz konnte in allen Fällen, besonders nach dem Auswaschen Sinus Arrhythmien feststellen. Weniger häufig kamen Ueberleitungsstörungen und Extrasystolen zur Beobachtung. Erstere besonders bei wiederholter Vergiftung des Herzens. Stets verschwanden diese anfänglichen Störungen 12—16 Minuten nach dem Auswaschen. Auch 2—6 Stunden zwecks Sterilisierung gekochte Lösung des kristallinischen Präparates behielten nach Art und Zeit ihre Wirksamkeit bei.

Einen weiteren tierexperimentellen Beitrag zur Herz- und Kreislaufwirkung des Lanadigins brachte H. Schwiegk (Zeitschrift

f. Kreislaufforschung). Er kam zu dem Ergebnis, daß das Lanadigin in noch weit geringerer Konzentration wirksam ist als Digitoxin und Strophanthin. Bei einer Konzentration von 1 zu 10 Mill. sah er noch eine vorübergehende Besserung der Herzleistung. Eine Verdünnung 1 zu 30 Mill. blieb ohne Wirkung. Lenz fand als Optimum der Wirkung für Digitoxin eine Konzentration von 1 zu 1 Mill., Bülbring für Strophantin eine solche von 1 zu 2 Mill.

Beim Warmblüterherz konnte Schwiegk das geschädigte Herz durch Lanadigin wieder auf seine alte Leistungsfähigkeit bringen. Bei Versuchen am ganzen Tier stellte er bei der Hälfte der Tiere eine Blutdrucksteigerung durch Lanadigin fest. Dies veranlaßte ihn zu untersuchen, ob das Glykosid auch eine Wirkung auf die Gefäße erzeugt. Tatsächlich fand er in den meisten Fällen eine geringe Erweiterung und Vergrößerung der Gefäße. Bei geringster Konzentration trat nur eine Verengerung der Gefäße ein. An der überlebenden Hundeniere zeigte sich bei kleinsten Dosen eine Vaso-Konstriktion mit gleichzeitiger Diurese.

Auch fand er bei der Untersuchung der Toxikologie, daß das Lanadigin ungefähr dieselbe Giftigkeit hat wie das Digitoxin, aber nur ein Drittel der Giftigkeit des Strophanthins aufweist. Die kumulierende Wirkung ist stärker als die des Strophanthins, jedoch bei weitem nicht so stark wie die der Gesamtglykoside der Digitalis folia (Untersuchung nach der von Hatcher angegebenen Methode).

Van Esveld gibt im „Arch. f. experimentelle Path. und Pharm." einen Bericht über die kumulative Wirkung von Digitalis Purpurea lanata. Er kommt zusammenfassend zu folgenden Ergebnissen: Digitalis lanata steht mit einem über den internationalen Standard 4—5-fach hinausgehenden Valor an der Spitze aller bekannten Digitalisarten.

Das lanata-Infus kumuliert bei intravenöser Darreichung nur sehr schwach im Gegensatz zu dem Infus und der Tinktur der Dig. Purp. Der Liquor und die Tinktur der lanata zeigten jedoch ähnliche kumulative Wirkung wie die der Dig. Purp. Die Dig. lan. besteht aus Glykosiden, die zum Teil nicht kumulieren, zum Teil aus Glykosiden, deren kumulative Wirkung durch die Verhältnisse der Zubereitung zerstört ist. Er betont jedoch ausdrücklich,

daß seine Untersuchungen nicht ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden dürfen.

Es ist hier zu erwähnen, daß van Esveld seine Untersuchungen mit den Gesamtglykosiden der Digitalis lanata angestellt hat, während im Lanadigin nur das Glykosid I enthalten ist.

Inzwischen sind eine Reihe klinischer Arbeiten veröffentlicht worden:

Jakob Seide berichtet in der Münch. Med. Wochenschrift 1931, Nr. 30, S. 1259 über die Anwendung des Lanadigins bei 10 Kranken mit Herzklappen- und Herzmuskelerkrankungen. Er legte besonders auf die Klärung folgender Fragen Wert: Gibt Lanadigin therapeutisch gleichwertige bzw. bessere Resultate als die üblichen bewährten Herzmittel, zeigt es keine kumulative Wirkung, weist es keine Nebenerscheinungen auf?

Zusammenfassend kam er zu dem Ergebnis, daß das Lanadigin in Dosen von 0,3—0,6 täglich eine günstige Wirkung auf das insuffiziente Herz hat, steigert die Diurese, reguliert den Herzschlag, bessert das subjektive Befinden. Im Vergleich zur Dig. Purp. fand er schnelleres Einsetzen der Wirkung, lockere Bindung an den Herzmuskel, Haltbarkeit, Sterilisierbarkeit. Wesentliche Nebenerscheinungen konnte er nicht beobachten. Er wandte bei seinen Versuchen Lanadigin in Form von Tropfen, Tabletten, Suppositorien und Ampullen an.

In einer weiteren Arbeit (Therapie der Gegenwart, 1931, Heft 9) berichtete Seide über die Ergebnisse der Lanadiginanwendung bei 25 Patienten. Er kam auch diesmal zu ähnlichen Resultaten wie in der ersten Arbeit. Bei verschiedenen Kranken fand er ein völliges Schwinden der Arrhythmie, Abfallen der Pulsfrequenz und gute Verträglichkeit.

Weitere Beobachtungen mit Pandigal teilt K. Schwab in der Med. Klinik, 1931, Nr. 30 mit. Er führt 3 Fälle an und sagt zusammenfassend: „Pandigal ist in jeder Form wirksam". Besonders fiel ihm die gute Verträglichkeit des Präparates auf. Bei der intravenösen Applikation bemerkte er eine schnelle Thrombosierung der Venen.

Karl Sponheimer berichtet über Pandigal am Krankenbett und kommt zu dem Ergebnis: Ein Vorteil gegenüber den anderen Digitalispräparaten ist die leichte Auswaschbarkeit. Er fand eine

prompte Wirkung, besonders bei intravenöser Anwendung ohne die unangenehmen Erscheinungen der Kumulation.

Elisabeth Katz schreibt in einer Arbeit der Münch. Med. Wochenschrift, Nr. 51 über Lanadigin folgendes: Dekompensierte Herzfehler zeigten nach Pandigalgebrauch Besserung der Herztätigkeit und in der Mehrzahl auch eine gesteigerte Diurese. Pandigalsuppositorien brachten besonders gute Ausschwemmung. Uebelkeit und Erbrechen traten nicht auf, auch sie betont die gute Verträglichkeit.

In der Therapie der Gegenwart, 1932, Heft 5 veröffentlicht Else Tolle 3 Fälle und kommt zusammenfassend zu dem Resultat: Gute Wirkung der intravenösen Verabreichung, keine unangenehmen Nebenwirkungen.

Eine größere klinische Arbeit veröffentlichte H. Voss in der Med. Welt, 1932, Nr. 15, in der er die Ergebnisse der klinischen Anwendung des Pandigals an 57 Kreislaufkranken mit Herzinsuffizienz mitteilt. Er teilte die Fälle je nach der Schwere ihrer Krankheitserscheinungen in 3 Gruppen ein (Schottmüller).

Zur ersten Gruppe gehörten 5 Kranke, zur mittleren Gruppe 16 Kranke. Die dritte Gruppe der schweren Krankheitsfälle betrug 30 Kranke. Als Anwendungsform benutzte Voss fast ausschließlich die intravenöse Injektion. In der ersten Gruppe konnte er bei allen 5 Kranken eine erfolgreiche Wirkung beobachten. In der zweiten Gruppe bemerkte er fast durchweg ein Größerwerden des Pulses schon während der ersten und zweiten Injektion. Nur in einem Falle traten im Anschluß an die erste Einspritzung unangenehme subjektive Sensationen auf. Alle übrigen Patienten konnten in kompensiertem Zustand entlassen werden. Auffallend war, daß intravenöse Injektionen von Digalen nicht den therapeutischen Effekt zeigten wie Pandigal. Bei der dritten Gruppe (30 Kranke mit schwerer und schwerster Kreislaufinsuffizienz) gab er täglich je 0,3 mg Lanadigin, bei 8 Kranken 2mal täglich 0,3 mg bis zur Höchstzahl von 12 Tagen und bei 2 Kranken 3mal 0,3 tägl. für 2—3 Tage. Bei 13 Kranken dieser Gruppe trat eine am Puls fühlbare Wirkung schon nach der ersten und zweiten intravenösen Injektion auf. In 8 Fällen blieb nach achttägiger Lanadigin-Anwendung die Wirkung aus. Bei diesen 8 Kranken konnte eine Wirkung allerdings nur mit anderen Medi-

kamenten erzielt werden. (Purinkörper, Quecksilberpräparaten, Harnstoff usw.). Eine Behandlung mit Strophanthin brachte auch keine Besserung. Bei 6 Kranken dieser Gruppe konnte der Exitus durch keinerlei Mittel aufgehalten werden.

In diesen drei Gruppen befanden sich 13 Fälle von perpetueller Arrhythmie. Bei 4 Kranken nahm der Puls wieder eine regelmäßige Schlagfolge an. Ventrikuläre und supraventrikuläre Extrasystolen wurden an Zahl durch Pandigal erheblich verringert. Auch bei akuten Herzschwächen stellte Voß eine leichte Wirkung fest. In Bezug auf die Gesamtheit der Fälle hat er die Ueberzeugung gewonnen, daß Pandigal durch das Fehlen von Kumulation und durch das schnelle Eintreten der Wirksamkeit den Purpurea-Glykosiden überlegen ist. Er berichtet ebenso wie Schwab, Seide und Sponheimer, daß das Pandigal nur dann versagt hat, wenn auch mit Strophanthin keine Wirkung erzielt werden konnte, und er stellt Pandigal in Bezug auf die Wirkung zwischen die Glykoside der Dig. Purp. und die der Strophantus-Kombé.

Im Zentralblatt für Gynäkologie, Nr. 30, 1932, empfiehlt Abel Pandigal wegen seiner guten Verträglichkeit und Wirkung zur Vorbereitung vor großen eingreifenden Operationen. Er gibt in den meisten Fällen 3mal täglich eine Tablette zu 0,2 mg.

Die vorliegende Arbeit erstreckt sich auf Beobachtungen an 23 Kranken mit Herzinsuffizienz verschiedener Ursache. Das Präparat wurde mir von Herrn Professor V. Schilling zur Prüfung übergeben. Es stammte von Herrn Prof. Mannich persönlich, der es zu einer klinischen Nachprüfung seiner Wirksamkeit umkristallisiert hatte, um den Körper besonders rein verwenden zu lassen.

Es handelt sich bei diesem Präparat um das Glykosid I, das den Namen Lanadigin trägt, wie es Mannich, Mauss und Mohs in ihrer oben zitierten Arbeit beschrieben haben. Von dieser kristallinischen Substanz wurde eine Lösung bereitet, die der Einheitlichkeit und besseren Beobachtung halber ausschließlich in Form von Tropfen peroral gegeben wurde.

Die Untersuchungen erstreckten sich im wesentlichen auf klinische, aber auch auf einzelne poliklinische Fälle. Unser Material setzt sich nach der klinischen Diagnose folgendermaßen zusammen:

Myodegeneratio cordis 9	Mitralinsuffizienz und Stenose 7	Mitral und Aortenvitium 1	Aorteninsuffizienz 2
Aortensklerose 1	Dekompensation Cor Basedowii 1	Nephrosklerose mit Herzinsuffizienz 1	Tbc. pulm. mit Herzinsuffizienz 1

Verfolgt wurden systematisch die Besserung des subjektiven und objektiven Status. Subjektiv wurde geachtet auf Besserung des Allgemeinbefindens, Atemnot, Herzbeklemmung, Herzklopfen, Husten und Beschwerden, ausgehend von den gestauten Organen. Objektiv wurde verfolgt hauptsächlich die Wirkung auf Qualität, Frequenz und Rhythmus des Pulses, Wirkung auf den Blutdruck, teilweise auf die elektrokardiographischen Phänomene der Herzaktion, Urinausscheidung und auf die Stauungserscheinunder in Betracht kommenden Organe.

Fall 1.

55-jährige Patientin, M. W.

Anamnese: Wiederholt Gelenkrheumatismus. Wegen ihres Herzleidens (Cor bovinum, Mitralinsuffizienz und Mitralstenose) ist die Pat. früher in verschiedenen Krankenhäusern behandelt worden. Zeitweise Besserung. Sie kam zu uns wegen starker Oedeme und starkem Ascites, sodaß zunächst eine Bauchpunktion vorgenommen werden mußte. Dann wurde Pat. auf strenge Karellkur gesetzt und gleichzeitig Coffein gegeben, ohne daß die Ausscheidung befriedigte. Darauf erhielt sie täglich 3mal 20 Tropfen Lanadigin (0,6 mg). Vom 3. Tage an stieg die Ausscheidung auf über 1000 an und blieb während der 14-tägigen Behandlung überschießend. Der Puls war von etwa 100 auf 80 zurückgegangen. Die Arrhythmie hatte sich während der Behandlungszeit sichtlich gebessert. Die Verträglichkeit des Lanadigins war ausgezeichnet. Nach Absetzung des Lanadigins wurden Salyrgan und andere Diuretica ohne deutlichen Erfolg gegeben; außerdem erhielt die Pat. Digitalis dispert., das aber nach 8 Tagen wegen starker Pulsverlangsamung abgesetzt werden mußte. Erst eine intensive Rohkostbehandlung konnte in diesem Falle weitere Besserung bringen.

Dieser Fall läßt einen gewissen Vorteil des Lanadigins gegenüber anderen Digitalispräparaten und in Bezug auf die Diurese auch gegenüber den üblichen Diureticis erkennen.

Fall 2.

34 Jahre alte Patientin, K. K.

Anamnese: Mit 11 Jahren Gelenkrheumatismus. Seit 5 Wochen Schwäche, Uebelkeit, heftige Atemnot, Druck in der Herzgegend. Seit 14 Tagen starke Hustenanfälle mit heftiger Atemnot. Schmerzen in der linken Lunge. Auswurf. Röntgenologisch fand sich ein stark nach links, weniger nach rechts, verbreitertes Cor mit leichter Dilatation des linken Vorhofs und Stauungszeichnung der Lunge. Auskultatorisch hörte man ein lautes systolisches Geräusch über allen Ostien sowie über der ganzen Lunge verschärftes Atmen. Kombiniertes Mitral-Aortenvitium.

Pat. erhielt Lanadigin (0,6 mg tägl.). Schon am nächsten Tage ließ die Atemnot und der quälende Husten nach, gleichzeitig stieg die Urinmenge beträchtlich. Im weiteren Verlauf verschwanden alle subjektiven Symptome. Die Diurese war gut, der Blutdruck stieg um etwa 10 an, der Puls blieb unbeeinflußt, ebenso die Intensität des systolisches Geräusches. Die Patientin konnte nach der Lanadiginbehandlung (14 Tage) als wesentlich gebessert entlassen werden. Keine Nebenerscheinungen.

Fall 3.

54-jährige Patientin ,S. K.

Anamnese: Vor 2 Jahren Gelenkrheumatismus, seit Weihnachten 1931 Herzbeschwerden, die in der letzten Zeit sehr zugenommen haben. Starke Atemnot, so daß sie aufrecht im Bett sitzen muß. Cyanose.

Diagnose: Dekompensiertes Mitralherz mit Stauungstransudat rechts. Ausgedehnte Oedeme an den Extremitäten; Leber etwa handbreit vergrößert.

Zunächst Karellkur und Aderlaß, vom 3. Tage an Lanadigin (3mal 20 Tropfen 0,6 mg). Die Patientin nahm nach 21-tägiger Lanadiginbehandlung 12 Pfd. an Gewicht ab, die Ausscheidung war überschießend. Da jedoch die Leber noch vergrößert war, wurde 1 ccm Salyrgan mit gutem Erfolg gegeben. Wenn auch keine Oedeme mehr vorhanden waren, war der Gesamtzustand jedoch noch nicht befriedigend. Es wurden daher nach einiger Zeit andere Herzmittel und Diuretika versucht. Auf Coramin zeigte die Pat. keine Besserung. Verodigen mußte schon nach 4 Tagen wegen wiederholten Erbrechens abgesetzt werden. Nach der Entlassung blieb Pat. in Beobachtung ohne weitere Pharmaka. Sie stellte sich nach 14 Tagen vor, da ihre Beschwerden wieder zugenommen hatten. Es fanden sich leichte Oedeme und Atemnot. Sie erhielt jetzt nochmals 8 Tage lang 3mal 25 Tropfen = 0,75 mg Lanadigin tägl., worauf eine deutliche Besserung eintrat. Die Ausscheidung war auch jetzt gut. Nach weiteren 4 Wochen war der Zustand zufriedenstellend.

Auch in diesem Falle wurde trotz wiederholter längerer Applikation und hoher Dosierung Lanadigin gut vertragen, ohne Kumulation zu zeigen, und war aus diesem Grunde anderen Herzmitteln deutlich überlegen, sowohl objektiv wie subjektiv.

Fall 4.

73-jährige Patientin. C. C.
Anamnese: o. B.

1. Klinikaufenthalt.

Anamnese: Seit 4 Wochen Herzbeschwerden. Atemnot, Dickerwerden der Füße. Wir fanden ausgedehnte Oedeme am ganzen Körper, Stauung im kleinen Kreislauf; Transsudat rechts. Arrhythmia perpetua. Die Pat. wird auf Karellkur gesetzt und erhält Strophanthin. Salyrgan, Digipurat i. v. Darauf 3mal 1 Tablette Verodigen, das aber nach 3 Tagen wegen Erbrechens und starker Pulsverlangsamung abgesetzt werden mußte. Dann wurde sie mit Euphyllin und Agurin ziemlich entwässert. Nun gab man täglich 3mal 10 Tropfen = 0,3 mg Lanadigin, worauf die Ausscheidung weiterhin überschießend blieb. Die Herzaktion war nur wenig zu beeinflussen, der Blutdruck sank von 120 auf 95. Da man glaubte, daß Pat. Digit. schlecht vertragen könnte, gab man nur 0,3 mg Lanadigin tägl.

2. Klinikaufenthalt.

Nach einem Monat kam die Pat. wieder in völlig dekompensiertem Zustand in die Klinik. Es wurde zunächst wieder eine Karellkur eingeleitet und vom 3. Tage an wird Lanadigin, jetzt 3mal 20 Tropfen = 0,6 mg täglich gegeben. Die Ausscheidung stieg schon nach 2 Tagen ganz erheblich an, der Puls ging deutlich herunter, und auch die Herzaktion wird im Verlauf der Lanadiginbehandlung entschieden regelmäßiger. Außerdem erhielt Pat. vom 9. Tage ab 3mal tägl. ein Zäpfchen Euphyllin, ohne daß jedoch dadurch die Diurese gesteigert werden konnte. Als am 15. Tage Lanadigin abgesetzt wurde, ließ trotz Weiterbehandlung mit Euphyllin die Diurese sofort nach, daher wurden noch andere Herzmittel versucht. Scillicardin und Verodigen zeigten in diesem Falle beide nicht den gleichen Effekt wie Lanadigin. Verodigen mußte auch dieses Mal wegen Unverträglichkeit und Kumulationsgefahr abgesetzt werden.

Fall 5.

61-jährige Patientin. A. Sch.

Anamnese: Seit 10 Jahren Herzbeschwerden, die in der letzten Zeit so stark wurden, daß Pat. die Klinik aufsuchte. Starke Dyspnoe mit heftigen Hustenanfällen. Tachycardie, deutliche Oedeme, Cyanose. Außerdem bestehen Zeichen eines Basedow.

Diagnose: Cor Basedowii mit Dekompensation.

Die Patientin wurde zunächst auf Karellkur gesetzt, ohne besonders auszuschwemmen, dann bekam sie 12 Tage lang Lanadigin, 0,6 mg tägl., worauf eine deutliche Besserung sowohl subjektiv wie objektiv eintrat. Die Patientin nahm während dieser Zeit fast 20 Pfd. ab. Die Oedeme schwanden vollständig und auch der Puls ging von etwa 130 auf 100 zurück, der Blutdruck blieb unbeeinflußt. Auch die Herzaktion, die zu Beginn der Behandlung stark arrhythmisch war, wurde erheblich regelmäßiger. Nach der Lanadiginkur wurde die Patientin wegen ihres Basedow mit Bestrahlungen behandelt, so daß sie als gebessert die Klinik verlassen konnte. In diesem Falle war die Diurese ausgezeichnet, und trotz der kurzen Behandlung trat eine deutliche objektive Besserung ein. Gute Verträglichkeit, ohne störende Nebenerscheinungen.

Fall 6.

30-jährige Patientin, E. B.

Anamnese: Mit 8 Jahren Gelenkrheumatismus mit anschließender „Herzbeutel- und Herzklappenentzündung". Mußte sich immer schonen und steht schon seit Jahren wegen ihren Herzens in ärztlicher Behandlung. Zuletzt wurde die Patientin mit Scillaren behandelt. Sie klagt über starke Atemnot, Anschwellen der Beine, Angstzustände, Herzklopfen, Erbrechen.

Es fanden sich starke Oedeme der Extremitäten, arrhythmische Herzaktionen, Verbreiterung des Herzens nach rechts und links, systolisches und diasystolisches Geräusch über allen Ostien.

Diagnose: Mitralinsuffizienz und Stenose.

Die Patientin wurde zunächst auf Karellkur gesetzt und erhielt vom 4. Tage an, da nur noch wenig Oedeme vorhanden waren, täglich nur 2mal 10 Tropfen = 0,2 mg Lanadigin. Die Ausscheidung wurde trotzdem überschießend, die Arrhythmie verschwand bis auf einzelne Exstrasystolen. Nach 14-tägiger Lanadiginbehandlung konnte die Patientin nach Verschwinden der subjektiven und objektiven Insuffizienzerscheinungen in völlig kompensiertem Zustand entlassen werden. Die Verträglichkeit war auch in diesem Falle sehr gut. Keinerlei Nebenerscheinungen.

Fall 7.

61-jährige Patientin, I. A.

Anamnese: Seit einem Monat brennende Schmerzen in der Herzgegend, Atemnot, Herzklopfen und Schwindelanfälle. Herz nach links und rechts verbreitert, Töne rein, Aktion regelmäßig, Puls etwa 80. Keine Oedeme, Leber etwa handbreit vergrößert.

Da in den ersten Tagen die Ausscheidung auffallend gering war (etwa 200) glaubten wir infolge der vergrößerten Leber an latente Oedeme und beginnende Dekompensation infolge Aortensklerose. Die

Pat. erhielt versuchsweise daher 1 ccm Salyrgan, worauf sie 2500 ccm Urin ausschied. Daraufhin wurde die Patientin mit Lanadigin, tägl. 0,6 mg, behandelt. Sie schied sehr gut aus, die Leber bildete sich rasch zur Norm zurück, ebenso verschwanden die subjektiven Symptome vollständig, so daß die Patientin schon nach 8 Tagen als wesentlich gebessert entlassen werden konnte.

Die Verträglichkeit war gut, Puls und Blutdruck ließen sich nur wenig beeinflussen. Auffallend gute Ausscheidung.

Fall 8.

45-jährige Patientin, I. Oe.

Anamnese: Vater und Schwester an „Herzwassersucht" gestorben. Seit mehreren Jahren herzleidend, Beschwerden haben in der letzten Zeit zugenommen. Sie klagt über heftige Schmerzen in der Herzgegend Anfälle von starker Atemnot, Herzklopfen und Kurzatmigkeit bei geringster Arbeit.

Status: Cyanotisches Aussehen, leichte Oedeme an den Beinen. Leber etwas vergrößert. Röntgenologisch typisches Mitralherz mit vorwiegender Stenose, starke Stauungszeichnung der Lunge, Herzaktion leicht unregelmäßig.

Die Patientin wurde zunächst auf Karellkur gesetzt, und am 3. Tage gab man Lanadigin, 0,6 mg tägl. Trotz geringer Ausscheidung nahm die Pat. anfangs an Gewicht ab. Da das Körpergewicht jedoch am 5. Tage wieder anstieg, wurde zur Verstärkung der Diurese Euphyllin gegeben. Trotzdem stieg aber die Ausscheidung nicht. Da sich aber keine Oedeme feststellen ließen, dürfte es sich um wahre Gewichtszunahme gehandelt haben.

Subjektiv sind die Beschwerden der Pat. erheblich gebessert worden, die Pulsfrequenz ließ sich nur wenig beeinflussen, jedoch wurde die Herzaktion regelmäßig. Der Blutdruck stieg von etwa 80 auf 100. Die Pat. stellte sich etwa 8 Tage nach der Entlassung vor und wurde wegen leichter subjektiver Beschwerden nochmals 14 Tage mit Lanadigin, 0,6 mg tägl., ambulant behandelt. Bei einer späteren Vorstellung war der Zustand durchaus zufriedenstellend. Es fanden sich keinerlei Oedeme, die Herzaktion war regelmäßig, die Pat. fühlte sich wohl.

Fall 9.

54-jährige Patientin, M. N., mit kombiniertem Mitralvitium.

Anamnese: Mit $15^1/_2$ Jahren erkrankte die Patientin plötzlich an „organischem Herzklappenfehler". Mit 28 Jahren Gelenkrheumatismus. Ostern 1932 plötzliches Auftreten der Herzbeschwerden, seit der Zeit bettlägerig. Vom behandelnden Arzt wurde Digitalis gegeben, jedoch nahmen die Beschwerden an Heftigkeit weiter zu.

Nach der Aufnahme in die Klinik wurde die Pat. zunächst auf Karellkur gesetzt und erhielt dann Lanadigin, 0,6 mg tägl. In diesem

Falle mußte jedoch Lanadigin schon nach 5 Tagen abgesetzt werden, da sich keine Wirkung zeigte und außerdem Erbrechen auftrat. Jedoch konnte auch mit Verodigen außer einer geringen Pulsverlangsamung kein Erfolg erzielt werden. Auch Scillaren mußte man nach ein paar Tagen schon wieder absetzen. Die Pat. erhielt dann eine zeitlang Strophanthin, ebenso verschiedene Diuretika, aber auch darauf blieb jegliche Wirkung aus. Die Pat. starb nach 2 Monaten.

Der Sektionsbefund ergab eine chronische rezidivierende Endokarditis der Mitralis mit Stenosierung und Insuffizienz, sowie weitere schwere Veränderungen an Herzmuskel und -Klappen, so daß die geringe Wirkung der Herzmittel hinreichend erklärt sein dürfte. Es ist noch zu betonen, daß nur in diesem einzigen Falle Lanadigin nicht vertragen wurde und auch keinerlei Wirkung zeigte.

Fall 10.

67-jährige Patientin, F. F.

Anamnese: Seit 1930 Herzbeschwerden, wurde draußen vom Arzt mit Scillaren und anderen Herzmitteln ohne wesentlichen Erfolg behandelt. Die Patientin kam in die Klinik in vollkommen dekompensiertem Zustand.

Diagnose: Myodegeneratio cordis, Arrythmia perpetua.

Pat. erhielt Lanadigin, 0.6 mg täglich, gleichzeitig mit Salyrgan und Euphyllin. Es ist hierzu zu bemerken, daß während der Lanadiginbehandlung die Arrhythmie bedeutend zurückging, ebenso ließen während dieser Zeit die Herzgeräusche an Intensität erheblich nach. Ein klares Bild läßt sich in diesem Falle wegen der Kombination mit Diureticis nicht geben, immerhin ist die Wirkung auf die Herzaktion hervorzuheben, sowie die gute Verträglichkeit und das Fehlen jeglicher Nebenerscheinungen. Im weiteren Verlauf der Behandlung wurde der Pat. zu Vergleichszwecken Verodigen gegeben, das auch in diesem Falle schon nach einigen Tagen wegen Kumulationserscheinungen abgesetzt werden mußte.

Fall 11.

64-jährige Patientin, A. V.

Anamnese: Mutter an Herzschlag gestorben, eine Schwester herzleidend. Seit Weihnachten 1931 Anschwellen der Füße, Herzklopfen und Kurzatmigkeit. Geringe Urinmengen. In der letzten Zeit auch Anschwellen des Leibes.

Die Untersuchung ergab ein kombiniertes Mitralvitium. Stauungsexsudat rechts, ausgedehnte Oedeme am ganzen Körper; Leber handbreit vergrößert, geringer Ascites. Positiver Wassermann.

Die Patientin wurde zunächst auf Karellkur gesetzt. Dann wurde Lanadigin gegeben, und zwar 3mal 20 Tropfen (0,6 mg) täglich. Schon nach 2 Tagen setzte die Diurese ein, um während der 12-tägigen Be-

handlung überschießend zu bleiben. Die sehr starken Oedeme verschwanden fast vollständig, außerdem trat eine deutliche Pulsverlangsamung ein. Das subjektive Befinden der Patientin hatte sich wesentlich gebessert. Gute Verträglichkeit, keine Nebenerscheinungen.

Nach kurzer Weiterbehandlung mit den üblichen Diureticis konnte die Patientin in gebessertem Zustand entlassen werden.

Fall 12.

34-jährige Patientin, L. L.

Anamnese: Mit 12 Jahren Gelenkrheumatismus. Im Anschluß daran wurde ein Herzfehler festgestellt. Seit dem 18. Lebensjahr Herzbeschwerden, die sich in der letzten Zeit verschlimmert hatten. Die Pat. war außerhalb der Klinik wegen ihres Herzfehlers in ärztlicher Behandlung, ohne daß ein Erfolg eintrat. Es handelt sich bei ihr um ein kombiniertes Mitralvitium mit nur leichter Dekompensation. Im Vordergrunde stehen die subjektiven Beschwerden, die noch verstärkt werden durch eine deutliche Thyreotoxikose.

Um die leichte Dekompensation zu beheben, erhielt die Pat. Lanadigin (0,6 mg täglich). Nach 8-tägiger Behandlung ließen sich keine Oedeme mehr nachweisen, auch war der Puls etwas herabgegangen.

Subjektiv war kaum eine Besserung zu verzeichnen, was allerdings seine Erklärung in der starken psychischen Labilität der Patientin finden könnte. Da nach einigen Tagen wieder eine Gewichtszunahme eintrat, wurde Verodigen versucht, jedoch ohne jeden Effekt. Die Ausscheidung war nur gering, jedoch ging der Puls schon nach 3 Tagen auf unter 60, außerdem trat Erbrechen ein, so daß Verodigen wieder abgesetzt werden mußte.

Fall 13.

71-jährige Patientin, Fr. H.

Anamnese: Seit längerer Zeit Anschwellen der Füße, Herzklopfen und Schwächegefühl, Klagen über Kurzatmigkeit. Seit 6 Wochen Verschlimmerung des Zustandes. Es bestehen jetzt Oedeme der Beine, geringer Ascites, Lebervergrößerung, starke Arrhythmie der Herzaktion, starke Vergrößerung des Herzens nach links und rechts. Stauung im kleinen Kreislauf. Myodegeneratio cordis.

Die Patientin wurde zunächst auf strenge Karellkur gesetzt und erhielt dann Lanadigin. Nach nur 8-tägiger Behandlung mit täglich 2mal 20 Tropfen — 0,4 mg täglich sank das Gewicht um etwa 3 kg. Die Ausscheidung war gut, die Arrhythmie verschwand vollständig. Subjektiv deutliche Besserung der Beschwerden und gute Verträglichkeit, so daß die Pat. schon nach 8 Tagen als wesentlich gebessert entlassen werden konnte.

Fall 14.

65-jährige Patientin, O. K.

Anamnese: Seit etwa einem Jahr herzleidend und schon längere Zeit in ärztliche Behandlung. Der einweisende Arzt gab an, daß die Patientin Digitalis nicht vertragen hätte. Sie klagte über Erbrechen, Atemnot und heftigen Husten.

Die Untersuchung ergab eine Aorteninsuffizienz. Im Vordergrund stehen die subjektiven Beschwerden, sowie die ausgeprägten Erscheinungen einer Stauung im kleinen Kreislauf. Die Pat. wurde mit Transpulmin und Lanadigin, 3mal 20 Tropfen täglich (0.6 mg), mit gutem Erfolg behandelt. Die Stauungserscheinungen ließen erheblich nach, Erbrechen und Husten verschwanden vollständig. Auch in diesem Falle ist die gute Verträglichkeit gegenüber anderen Digitalispräparaten hervorzuheben.

Fall 15.

74-jährige Patientin, A. K.

Anamnese: Seit 5 Wochen Anschwellen der Arme und Beine, heftige Kopfschmerzen, geringe Urinmengen.

Die Untersuchung ergab eine Nephrosklerose mit ausgedehnten Oedemen und typischem Urinbefund. Blutdruck 180.

Da von Seiten des Herzens Insuffizienzerscheinungen (Arrhythmie) bestanden, wurde neben der üblichen Therapie Lanadigin (0,75 mg täglich) gegeben. Die Ausscheidung wurde daraufhin besser, jedoch konnte eine deutliche Wirkung nicht beobachtet werden. Es wurde daher noch Digitalis Purpurea versucht, mußte jedoch schon am 2. Tage wegen Unverträglichkeit abgesetzt werden.

Die Patientin kam nach 10 Tagen unter uraemischen Erscheinungen ad exitum.

Trotz der schweren Erkrankung war doch eine gewisse Wirkung, und in Bezug auf Digitalis purpurea ein gewisser Vorteil zu verzeichnen.

Fall 16.

49-jährige Patientin, Fr. A., die in Beobachtung steht wegen Anaemia perniciosa. Sie klagte gelegentlich einer Vorstellung über Atemnot, anfallsweise Herzklopfen, außerdem wären in der letzten Zeit die Füße geschwollen. Die Urinausscheidung wäre sehr gering. Auch hier bestanden Zeichen einer beginnenden Dekompensation. Schon nach 8-tägiger Lanadiginbehandlung (0.6 mg tägl.) waren die Oedeme verschwunden, die Herzkraft war deutlich gestiegen und bis heute (nach 3 Monaten) sind keinerlei Zeichen von Herzinsuffizienz wieder aufgetreten. Die Verträglichkeit war gut.

Fall 17.

45-jährige Patientin, Fr. Sch., bei der ambulant eine Behandlung mit Lanadigin vorgenommen wurde.

Pat. klagt über Atemnot, besonders bei geringster Anstrengung, außerdem seien in der letzten Zeit ihre Beine angeschwollen. Die röntgenologische Untersuchung ergab eine leichte Vergrößerung des Herzens nach links und rechts mit leicht betonter Aortenkonfiguration. Zeichen von Stauung im kleinen Kreislauf, sowie deutliche Oedeme an den Beinen. Myodegeneratio cordis.

Die Pat. wurde ungefähr 14 Tage mit Lanadigin (0,75 mg tgl.) behandelt, worauf alle subjektiven und objektiven Symptome sich besserten. Die Pat. gab an, daß sie jetzt häufig Urin lassen müsse. Der Puls ging deutlich zurück, von etwa 90 auf 60. In diesem Falle wurden 3mal 25 Tropfen = 0,75 mg tägl. gegeben, um zu sehen, ob irgendwelche Nebenerscheinungen auftraten. Abgesehen von der Pulsverlangsamung, die allerdings erst nach 14-tägiger Behandlung eintrat, waren keinerlei Nebenerscheinungen festzustellen. Gute Verträglichkeit und Wirkung.

Fall 18.

61-jährige Patientin, Fr. F., mit Myodegeneratio cordis, die schon vor einigen Monaten mit Digitalis und Salyrgan in der Klinik behandelt wurde, kam wieder mit Zeichen von Dekompensation in die Poliklinik. Sie wurde zunächst mit Digipurat und verschiedenen Diureticis behandelt, ohne daß ein deutlicher Erfolg zu erzielen war. Nach Einsetzen der Pandigalbehandlung (0,6 mg tgl.) trat sofort gute Diurese ein, und der Allgemeinzustand wurde wesentlich besser.

Die Pat. steht z. Zt. noch in Behandlung und verträgt das Präparat, trotzdem es schon längere Zeit gegeben wird, ohne Nebenerscheinungen.

Fall 19.

60-jährige Patientin, L. Sch., die wegen inoperablem Gallenblasentumor in der Klinik lag, kam nach einiger Zeit mit Insuffizienzerscheinungen von Seiten des Herzens ambulant zur Behandlung in die Klinik.

Nach 14-tägiger Behandlung mit Lanadigin (0,6 mg tgl.) konnten die bestehenden Oedeme zum Verschwinden gebracht werden. Die Herzaktion war regelmäßig geworden, und auch die subjektiven Symptome — wie Herzklopfen, Kurzatmigkeit usw. — waren wesentlich gebessert.

Fall 20—23.

Zuletzt seien noch kurz 4 Fälle erwähnt, die in der Poliklinik mit Lanadigin behandelt wurden.

65-jähriger Patient, H. T., mit Myodegeneratio cordis und Hyper-

tonie. Entwässert mit Verodigen, als Dauermedikation Lanadigin: Gut vertragen, Besserung. Dos.: 0,3 mg. tägl.

81-jährige Patientin, A. K., mit Myodegeneratio cordis. Lanadigin als Dauermedikation wurde gut vertragen und zeigte wesentliche Besserung. Dos. 0,3 mg tägl.

41-jähriger Pat., M. St., mit Lungentuberkulose und Emphysem. Herzinsuffizienz. Nach Verodigen und Lanadigin Erbrechen. Dos.: 0,6 mg tägl.

68-jährige Patientin, Fr. K., mit Aorteninsuffizienz. Wa.-R. positiv. Nach Verodigen und Scillaren Erbrechen. Lanadigin wurde gut vertragen und zeigte deutliche Besserung. Dos.: 0,6 mg tgl.

Zusammenfassend kommen wir bei Betrachtung der Wirksamkeit des Lanadigins an 23 Patienten mit Herzinsuffizienz zu folgendem Ergebnis:

In 6 Fällen konnte eine sehr gute Wirkung beobachtet werden. 13 Fälle zeigten eine gute Wirkung. 2 Fälle ließen noch eine geringe Wirkung erkennen, während in 2 Fällen Lanadigin versagte. Bei den letzteren muß jedoch hinzugefügt werden, daß auch andere Herzmittel, wie Strophanthin, Verodigen, Scillaren usw., keine Wirkung erkennen ließen.

Schlechte Verträglichkeit konnte in nur 1 Falle beobachtet werden, in dem auch Purpurea nicht vertragen wurden. Andere unerwünschte Nebenerscheinungen und Intoxikationszeichen wurden bei unserer peroralen Anwendung nicht bemerkt. Lanadigin hat dadurch im Vergleich mit anderen Präparaten dieser Art eine gewisse Ueberlegenheit gezeigt. Wesentliche Unterschiede im Eintritt des therapeutischen Effekts gegenüber anderen Dig. Glykos. traten nicht in Erscheinung. — Es wurde meist schon in den ersten Tagen eine deutliche Besserung des klinischen Befundes gesehen. Was die Nachhaltigkeit der Wirkung anbetrifft, so ähnelt es auch hier den anderen üblichen Herzmitteln. Bei schweren Dekompensationserscheinungen konnten wir allerdings die Beobachtung machen, daß an Intensität der Wirkung die Purpurea-Glykoside im allgemeinen überlegen waren; dafür ist bei den leichteren Fällen die Wirksamkeit immer sehr zufriedenstellend gewesen. Ein entschiedener Vorzug war dabei die wesentlich bessere Verträglichkeit des Lanadigins, die besonders auch in der poliklinischen Behandlung einen wertvollen Vorteil darstellte. Diese Tatsache macht es möglich, daß die Medikation, wie wir es bei einigen poliklinischen Patienten taten, über mehrere Wochen ausgedehnt werden kann.

Als perorale Dosierung möchten wir in den leichten Fällen 0,3—0,4 mg pro die in 2 Portionen verteilt, für schwerere Fälle bis insgesamt 0,75 mg pro die vorschlagen.

Wir sind somit zu der Ueberzeugung gekommen, daß das Lanadigin eine wertvolle Bereicherung unseres Arzneischatzes bei der Therapie dekompensierter Kreislaufkranker darstellt.

Zum Schluß möchte ich es nicht versäumen, Herrn Prof. V. Schilling für die Anregung und Förderung bei dieser Arbeit meinen verbindlichsten Dank auszusprechen.

Literatur.

Abel: Zentr.-Bl. f. Gynäk. 1932, Nr. 30.
van Esveld: Arch. f. exp. Path. u. Pharm. 160, H. 3—4.
Katz: Münch. med. Wochenschr. 1931, Nr. 51.
Mannich: Arch. d. Pharm. u. Bur. d. dtsch. Pharm, Ges. 1930, H. 7.
Mohs: Ebenda.
Mauss: Ebenda.
Merz: Arch. f. exp. Path. und Pharm., 156, H. 1/6.
Schwab: Med. Klinik 1931, Nr. 30.
Schwiegk: Zt. f. Kreislaufforschung 1931, H. 15.
Seide: Therapie d. Gegenwart 1931, H. 9.
— Münch. med. Wo. 1931, Nr. 30.
Sponheimer: Städt. Krankenhaus Fürth.
Toller: Therapie d. Gegenwart 1932, H. 5.
Voss: Med. Welt 1932, Nr. 15.

Lebenslauf.

Ich, Lutz Rosenkranz, wurde geboren am 27. Dezember 1903 zu Hagen in Westfalen als Sohn des Fabrikanten Ludwig Rosenkranz und seiner Ehefrau Marie geborene Schumacher wohnhaft daselbst. Von 1910—1913 besuchte ich eine Privatschule. 1924 machte ich am Realgymnasium zu Gevelsberg mein Abitur. Im Anschluß hieran studierte ich 2 Semester an der Technischen Hochschule zu München das Maschinenbaufach; wandte mich jedoch dann dem Medizinstudium zu. In Hamburg bestand ich im Februar 1928 das Physikum. Dann studierte ich 2 Semester in Wien und legte in Berlin im Juli 1931 das medizinische Staatsexamen ab. Das praktische Jahr absolvierte ich in Berlin an der I. Med. Universitätsklinik, an der ich zur Zeit als Volontärarzt tätig bin.